

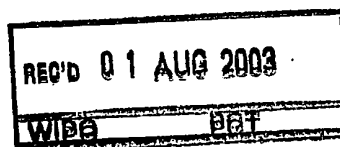
17.06.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 6 月 1 7 日
Date of Application:



出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 1 7 6 3 3 2
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 1 7 6 3 3 2]

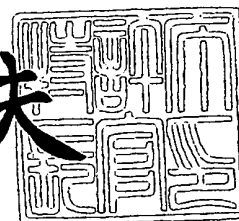
出 願 人 旭メディカル株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 7 月 1 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 0 5 6 7 1 2

【書類名】 特許願

【整理番号】 X14-569

【あて先】 特許庁長官 及川 耕造 殿

【国際特許分類】 A61M 1/16
C08F 10/00

【発明者】

【住所又は居所】 大分県大分市大字里 2 1 1 1 番地 2 旭メディカル株式
会社内

【氏名】 櫻井 正美

【発明者】

【住所又は居所】 大分県大分市大字里 2 1 1 1 番地 2 旭メディカル株式
会社内

【氏名】 久野 晋

【特許出願人】

【識別番号】 000116806

【氏名又は名称】 旭メディカル株式会社

【代理人】

【識別番号】 100090941

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤野 清也

【選任した代理人】

【識別番号】 100113837

【弁理士】

【氏名又は名称】 吉見 京子

【選任した代理人】

【識別番号】 100076244

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤野 清規

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 014834

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書**【発明の名称】** 生体適合性ポリマー**【特許請求の範囲】**

【請求項 1】 ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニット 8 モル%以上 45 モル%以下、疎水性基を有する重合性モノマー由来のユニット 30 モル%以上 90 モル%以下、及び水酸基を有する重合性モノマー由来のユニット 2 モル%以上 50 モル%以下から構成される生体適合性ポリマー。

【請求項 2】 疎水性基を有する重合性モノマー由来のユニットに対する水酸基を有する重合性モノマー由来のユニットの含量比が、0.05 以上 1.0 以下である請求項 1 に記載のポリマー。

【請求項 3】 水酸基を有する重合性モノマーが 2-ヒドロキシイソブチル（メタ）アクリレートである請求項 1 または 2 に記載のポリマー。

【請求項 4】 血液から白血球を除去する白血球除去フィルターに用いられる請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載のポリマー。

【請求項 5】 フィルター支持材の少なくとも表面に請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載のポリマーを存在せしめてなる白血球選択除去フィルター材。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する分野】**

本発明は生体適合性に優れ、血小板粘着性の低い、特に血液から白血球を選択的に除去する白血球除去フィルターに用いることのできるポリマーに関するものである。また、本発明は、該ポリマーを表面に有する白血球選択除去フィルターにも関するものである。

【0002】**【従来の技術】**

近年、免疫学、輸血学の進歩に伴い、従来の全血輸血から種々の疾患の治療に必要な成分のみを輸血する成分輸血が行われるようになってきている。成分輸血は輸血による患者への負荷を軽減し、かつ治療効果が高まる優れた輸血療法であり、成分輸血に用いられている各種の血液製剤、即ち濃厚赤血球、濃厚血小板、

乏血小板血漿等は献血によって得られた全血を遠心操作で分離して調整される。

しかしながら、遠心操作によって分離された血液製剤中には多くの白血球が含まれており、この混入白血球が原因で輸血後副作用が誘発されることが明らかになってきた。輸血後副作用としては、頭痛、吐き気、悪寒、非溶血性発熱反応などの比較的軽微な副作用から、免疫障害をもつ患者に対しては、輸血された白血球が受血者の皮膚、内部器官に致死的影響を与える移植片対宿主反応（GVH）の誘発や、サイトメガロウイルス感染等の白血球中に存在するウイルスによる感染、アロ抗原感作などの重篤な副作用が知られている。このような輸血後副作用を防止するためには、血液製剤に混入している白血球を除去することが有効である。

【0003】

一方、全身性エリトマトーデス、慢性又は悪性関節リウマチ、多発性硬化症、潰瘍性大腸炎、クローン病、白血病、癌などの治療、或いは移植前の免疫抑制の目的で患者末梢血液から白血球を選択的に除去する技術への要求が高まっている。また、心臓外科分野においても、冠動脈バイパス手術後に灌流する血液より白血球を除去し、活性化白血球による障害作用を軽減する試みがなされている。

【0004】

血液から白血球を除去する方法としては、血液の比重差を利用した遠心分離方法と不織布などの繊維状媒体や三次元網目状連続孔を有するスポンジ状構造物などをフィルター材としたフィルター法の2種に大別されるが、白血球除去効率が良いこと、操作が簡便なこと、コストが低いことの利点からフィルター法が広く用いられている。

【0005】

しかし、これら白血球除去フィルターを構成する高分子材料は一般的に疎水性の高いものが多く、同時に他の血液成分、特に有用な血小板の粘着が高く、白血球除去効率と血小板回収効率のバランスをとることが困難であった。再生不良性貧血、血小板減少性紫斑病、白血病など血小板補給が必要な患者に対しては、白血球を選択的に除去し、血小板は通過させる材料が切望されてきた。

【0006】

血小板を含んだ血液等の水系の液体と接触した場合、材料表面の親水性が高いほど血小板が活性化しにくく、また水と材料との水素結合等により材料表面に水の層ができやすくなり、血小板、疎水性蛋白質の吸着を抑制する利点を有するようになる。従って、材料表面を修飾する目的で様々な親水性ポリマーが開発され、グラフト重合やコーティングによって材料表面に導入することが公知の技術として知られている。特開 2000-245833 号公報には赤血球、血小板は通過させるが、白血球は通過させない白血球選択除去フィルター材が開示されている。該フィルター材ではフィルターを構成する素材に親水性ポリマーをコーティングすることで解消しているが、コーティングを行った場合に懸念される問題点として、親水性ポリマーの溶出がある。このポリマーの水溶液への溶出性は極めて低いが、体外循環等の大量血液処理に使用するためには、フィルター材が血液等の水溶液中で長時間接触したときの安定性に関して、より溶出性の低いものが望まれていた。

【0007】

また特開平 5-262656 号公報にはアルコキシ（メタ）アクリレートを主成分としたポリマーをフィルター表面に保持させた白血球除去フィルターが示されている。これはアルコキシ（メタ）アクリレートを用いる事で血小板の粘着を防ぎ白血球を選択的に除去することを目的としたフィルターであるが、その低い親水性のためにプライミング時間を要し、目詰まりを起こす可能性も高く、新鮮全血に使用した実施例も記載されていない。本発明者らが、実際に全血に用いてみた場合には、血液の流れ性が悪いばかりではなく、血小板回収率も低くなることが確認され、目的とするものが得られていないことが確認された。

【0008】

以上のように、白血球選択除去フィルターに用いられるポリマーとして、高い安全性と優れた血液性能を共に有する高機能なポリマーは、未だ得られていないのが現状である。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、溶出性が極めて低く、生体適合性が優れた新規なポリマーを

提供することであり、各種血液、特に全血中の血小板吸着をできるだけ抑制し、かつ白血球を選択的に除去することを目的とする白血球除去フィルターに有用なポリマーを提供することである。すなわち、血小板輸血や体外循環白血球除去に有効に用いることの可能な、生体適合性に優れ、特に血小板の粘着性が低く、かつ溶出性の低い新規ポリマーを提供することである。また、本発明の課題は、生体適合性に優れ、血小板の粘着性が低い白血球選択除去フィルターを提供することにもある。

【0010】

【課題を解決するための手段】

前記課題を解決すべく本発明者らが鋭意検討したところ、ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニットと疎水性基を有する重合性モノマー由来のユニットと水酸基を有する重合性モノマー由来のユニットを構成成分とするポリマーであって、該ポリマー中の3種類の重合性モノマー由来のユニットが特定組成範囲にあるポリマーを用いることにより、驚くべきことに溶出性が著しく低く、生体適合性に優れ、特に血小板の粘着性が低く、白血球を選択的に除去できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0011】

すなわち、本発明は、ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニットと疎水性基を有する重合性モノマー由来のユニットと水酸基を有する重合性モノマー由来のユニットとから構成されるポリマーであって、該ポリマー中のポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニット含量が8モル%以上45モル%以下、かつ疎水性基を有する重合性モノマー由来のユニット含量が30モル%以上90モル%以下、かつ水酸基を有する重合性モノマー由来のユニット含量が2モル%以上50モル%以下であり、前記3種の重合性モノマーユニットの総和が100モル%であることを特徴とする生体適合性ポリマーである。

【0012】

本発明でいうポリアルキレンオキシド鎖とは、炭素原子数2から4のアルキル鎖と酸素原子が交互に結合した繰り返し構造を言う。例えば、ポリエチレンオキ

シド鎖、ポリプロピレンオキシド鎖、ポリブチレンオキシド鎖等が挙げられる。ポリマー中のポリアルキレンオキシド鎖は、ポリアルキレンオキシド鎖のもつ優れた血液適合性により、高い血小板粘着抑制効果を示す。本発明に用いられるアルキレンオキシド鎖の繰返し単位数については、2から10の範囲であることが望ましい。繰返し単位数が2未満では、十分な血小板粘着抑制効果を得られにくく、繰返し単位数が10を超えると、フィルター材素材との接着性が低くなり、溶出しやすくなる傾向があるためである。好ましくは、繰返し単位数が2から6の範囲であり、更に好ましくは繰返し単位数が2から4の範囲である。

【0013】

前記ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマーとしては、例えば、メトキシジエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシジエチレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシジプロピレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシジプロピレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシトリエチレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシトリプロピレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシトリエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシトリプロピレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシテトラエチレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシテトラプロピレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシテトラエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシテトラプロピレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシジエチレングリコールビニルエーテル、エトキシジエチレングリコールビニルエーテル、メトキシトリエチレングリコールビニルエーテル、エトキシトリエチレングリコールビニルエーテルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない。その中で、メトキシジエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシジエチレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシトリエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシトリエチレングリコール（メタ）アクリレート、メトキシテトラエチレングリコール（メタ）アクリレート、エトキシテトラエチレングリコール（メタ）アクリレート等のポリエチレングリコール鎖を有する（メタ）アクリレートが、高い血小板粘着抑制効果を有することから好ましく用いられる。更に、入手が容易であること、取り扱いやすいことや重合しやすい等の理

由により、メトキシジエチレングリコール（メタ）アクリレートが最も好ましい。なお、本発明で（メタ）アクリレートというときには、アクリレート及び／またはメタクリレートのことをいう。

【0014】

本発明のポリマーにおいて、ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニットは8モル%以上45モル%以下を占めることが必要である。8モル%未満では、ポリアルキレンオキシド鎖の血小板粘着抑制効果が十分でなく、血小板回収性能が低下することがあり好ましくない。45モル%を超えるとポリマーの疎水性が低くなるため、血液等の水溶液と接触したときに溶出しやすくなる。好ましくは、20モル%以上40モル%以下、更に好ましくは25モル%以上35モル%以下である。

【0015】

本発明でいうユニットとは、ポリマー分子中のそれぞれの重合性モノマー由来の繰り返し最小単位を意味する。ユニットについて例示するならば、二重結合が単に開いて付加重合する場合については、 $\text{CH}_2=\text{CXY}$ （X：HまたはH以外の置換基、Y：X以外の置換基）であるビニル化合物の重合性モノマーのユニットとしては繰り返し最小単位となる $-(\text{CH}_2-\text{CXY})-$ である。またポリマーを重縮合にて合成する場合を例示するならば、ポリマーの前駆体の $\text{A}-(\text{R})-\text{B}$ （R：重合にて脱離しない部分、A、B：重合にて反応し脱離する部分）から、ABが脱離して重合する際の繰り返し最小単位となる $-(\text{R})-$ をユニットとして例示することができる。

【0016】

本発明でいう疎水性基を有する重合性モノマーとは、温度20℃の水における溶解度が0wt%以上50wt%未満であり、分子内にポリアルキレンオキシド鎖及び水酸基を含まない重合性モノマーである。ポリマー中の疎水性基を有する重合性モノマー由来のユニットは、ポリマーの水溶液への溶解性を下げ、溶出を抑制する効果があると同時に、高い白血球除去能を発揮させる効果がある。

【0017】

なお、溶解度の測定は、モノマーが固体の場合は、露点法、熱分析法、溶液の

起電力や電導度を測定する電気的方法、ガスクロマトグラフィー分析法、トレーサー法等の公知の方法で測定でき、モノマーが液体の場合には、固体と同じ方法でも測定できるが、更に容量法、光散乱法、蒸気圧法等公知の方法によって測定することができる。また、より簡便な方法として、モノマーが水より十分に沸点が高い場合には、モノマーの飽和水溶液から水を蒸発させ、残量の重さを測定する方法により求めることもできる。

【0018】

前記強疎水性重合性モノマーとしては、例えば、スチレン、メチルスチレン、ブチル（メタ）アクリレート、イソブチル（メタ）アクリレート、プロピル（メタ）アクリレート、イソプロピル（メタ）アクリレート、エチル（メタ）アクリレート、メチル（メタ）アクリレート、フェニル（メタ）アクリレート、エチルヘキシル（メタ）アクリレート、酢酸ビニルなどが挙げられる。その中で、ブチル（メタ）アクリレート、イソブチル（メタ）アクリレート、プロピル（メタ）アクリレート、イソプロピル（メタ）アクリレート、エチル（メタ）アクリレート、メチル（メタ）アクリレート等のアルキル（メタ）アクリレートが適度な疎水性を有することや、重合しやすいことから好ましく用いられる。更に、生体に対する安全性が高い点でメチル（メタ）アクリレートが最も好ましい。

【0019】

本発明のポリマーにおいて、疎水性基を有する重合性モノマー由来のユニットは、30モル%以上90モル%以下を占めることが必要である。30モル%未満では、ポリマーの疎水性が低くなるため、血液等の水溶液と接触したときに溶出しやすくなる。90モル%を超えると重合体の疎水性が高くなるため、フィルター材表面への血小板の吸着が増加することがあり好ましくない。好ましくは、35モル%以上80モル%以下、更に好ましくは40モル%以上70モル%以下である。

【0020】

本発明でいう水酸基を含む重合性モノマーとは、分子内に水酸基を有し、ポリアルキレンオキシド鎖を含まない重合性モノマーであり、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシルブチル基等のアルキ

ルヒドロキシル基を有する重合性モノマーが重合体主鎖より適度なスペーサー効果と親水性を有する点で好ましく用いられる。前記水酸基を含む重合性モノマーとしては2-ヒドキシエチル(メタ)アクリレート、2-ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、3-ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、2-ヒドロキシイソブチル(メタ)アクリレート、3-ヒドロキシイソブチル(メタ)アクリレート、2-ヒドロキシブチル(メタ)アクリレート、3-ヒドロキシブチル(メタ)アクリレート、4-ヒドロキシブチル(メタ)アクリレートなどが挙げられる。好ましくは、重合体主鎖より適度なスペーサー効果を有することにより、2-ヒドキシエチル(メタ)アクリレート、2-ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、2-ヒドロキシイソブチル(メタ)アクリレートが好ましい。さらに3級水酸基を有することから適度な親水性を有する点で2-ヒドロキシイソブチル(メタ)アクリレートが最も好ましい。

【0021】

本発明のポリマーにおいて、水酸基を有する重合性モノマー由来のユニットは、2モル%以上50モル%以下を占めることが必要である。2モル%未満では、ポリマーの親水性が低くなるため、フィルター材表面への血小板の吸着が増加することがあり好ましくない。50モル%を超えるとポリマーの疎水性が低くなるため、血液等の水溶液と接触したときに溶出しやすくなる。好ましくは、5モル%以上40モル%以下、更に好ましくは10モル%以上30モル%以下である。

【0022】

本発明のポリマーにおいて、疎水性重合性モノマー由来のユニットに対する水酸基を有する重合性モノマー由来のユニットの含量比は、0.05以上1以下を占めることが望ましい。含量比が0.05未満では、水酸基の親水性付与効果を疎水性基が打ち消してしまい、ポリマーの親水性が低下するため、フィルター材表面への血小板の吸着が増加することがあり好ましくない。含量比が1を超えると、疎水性基の溶出抑制効果を水酸基が打ち消してしまい、ポリマーの疎水性が低くなるため、血液等の水溶液と接触したときに溶出しやすくなるため好ましくない。好ましくは、0.1以上0.9以下、更に好ましくは0.15以上0.8以下である。

【0023】

なお、ポリマーの化学組成は、該ポリマーが溶解し、基材部分が溶解しない適当な溶媒を用いて抽出し、公知の核磁気共鳴スペクトル、赤外吸収スペクトル、元素分析等の手段を用いて解析することができる。また、重合体が溶解しない場合には、上記記載の方法に加えて、X線光電子分光分析装置（ESCA）、電子線プローブX線マイクロアナライザー（EPMA）等の公知の表面分析法により解析可能である。

【0024】

本発明のポリマーの好ましい重量平均分子量（Mw）の範囲としては5万以上300万以下である。Mwが5万未満の場合、滅菌処理、特に放射線滅菌処理を実施した際にポリマーの分子量が低下し、溶出量が増加するため好ましくない。またMwが300万を超えると、コーティングする際の溶剤への溶解度が低下する、また重合の際、安定して製造できないなどの懸念があり好ましくない。より好ましくは10万以上200万以下、最も好ましくは20万以上150万以下である。なお、Mwは種々の公知の方法により求められるが、本発明ではポリメチルメタクリレートを標準とするゲルパーミエーションクロマトグラフィー（以下GPCと略す）測定による値を採用している。

【0025】

本発明のポリマーはランダム共重合体、ブロック共重合体のどちらでも良いが、ブロック共重合体は、コーティングする際の溶剤への溶解度が低下する傾向が見られたり、また溶液中でミセル形成などのコーティングの均一性を損なう傾向が見られたりするため、ランダム共重合体が好ましい。また、ポリマーの分子鎖の形状としては、コーティングする際の溶剤への溶解度が低下する傾向が見られたり、溶液中でミセル形成などのコーティングの均一性を損なうために、分岐状よりも直鎖状が好ましい。

【0026】

本発明のポリマーの合成方法としては一般的な重合法を用いれば良い。連鎖反応である付加重合（ビニル重合）等を用いても良く、異性化重合、逐次反応である脱離反応、重付加、重縮合、付加重縮合等を用いても良い。ポリマーを重合す

るにあたって、連鎖伝体 (chain carrier) としてはラジカル、イオン等を用いれば良い。

【0027】

重合の方式として溶液重合、塊状重合、析出重合、エマルジョン重合等を例示することができ、その中で溶液重合が好ましい。以下に重合方法を例示する。重合溶媒として特級エタノールを用い、窒素雰囲気下、エタノールの沸点以下の一定温度で攪拌を行いながら、各モノマーとジアゾ系開始剤を溶解したエタノール溶液を滴下して反応させる。また安定剤などを適宜加えても構わない。反応の収率はガスクロマトグラフ法などの公知の方法にて測定し確認する。

【0028】

重合反応の生成物は、ポリマー中またはポリマーを含む反応液中に存在する低分子量成分及び未反応物等の不純物を除くために、一般的な化学的精製方法で精製することができる。精製方法を例示すると、不純物を溶かしポリマーを溶かさぬ沈殿溶媒中に注ぎ、沈殿させ濾別、デカンテーション等で沈殿を分ける方法、また必要に応じ、沈殿溶媒より溶解性のやや高い溶剤（沈殿溶媒と溶剤の混合物）にて沈殿を洗い、減圧乾燥にて沈殿を恒量になるまで乾燥し、固形状ポリマーとして得る方法を挙げることができる。

【0029】

本発明のポリマーは、医療材料の材料表面にコーティングすることで生体適合性を上昇する点で良好に用いられる。例えば、人工血管、人工腎臓、人工肝臓等の人工臓器、白血球除去フィルター等の血球分離フィルター、透析膜、抗血栓材等に用いることができる。特に、血液、すなわち濃厚赤血球製剤、濃厚血小板製剤、乏血小板血漿製剤、末梢血、リンパ液、骨髓液等の白血球、血小板を含む血球浮遊液から、血小板吸着を抑制し、かつ白血球を選択的に除去できることから、血液製剤用白血球選択除去フィルターや、体外循環用白血球選択除去器に好適に使用することができる。更に、水溶液中で長時間接触しても溶出が少なく、安定であることから、血液の大量処理を目的とした体外循環用白血球選択除去器に最も好適に使用することができる。

【0030】

前記白血球選択除去フィルターや前記体外循環用白血球選択除去器に好適に用いられるフィルター材は、本発明のポリマーを、フィルター材を構成する支持材の少なくとも表面に存在せしめることにより得られる。「支持材の少なくとも表面に存在せしめる」とは、支持材表面にポリマーが存在し、実質的に被覆していることを言う。フィルター表面にポリマーを存在せしめる方法は、支持体表面へのコーティングや沈殿不溶化、ポリマーと支持体を成型時に相分離させる方法等公知の方法を用いることができる。この中で、コーティングによる方法が工業的にも容易に行え、性能の安定性にも優れるため最も好ましい。

【0031】

本発明のポリマーは、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリアクリロニトリル、ポリアミド、ポリスチレン、ポリアルキル（メタ）アクリレート、ポリ塩化ビニル、ポリクロロプレン、ポリウレタン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリブタジエン、ブタジエン-アクリロニトリルポリマー、スチレン-ブタジエンポリマー、エチレン-ビニルアルコールポリマー、セルロースジアセテート、エチルセルロース等の高分子材料にコーティングすることが可能である。好ましくはポリエステル、ポリオレフィンで、特に好ましくはポリエステル等に用いられるが、当目的に使用されるものであれば上記例示に限定されるものではない。

【0032】

本発明のポリマーの材料へのコーティング方法は、医療材料の表面性状を大きく変化させるものでなく、材料表面がある程度の範囲にて均一にコーティングできるものであれば特に制限はなく各種の方法を用いることができる。例えば、ポリマーを溶かした溶液にフィルター素材を含浸させる方法、ポリマーを溶かした溶液をフィルター素材に吹き付ける方法、ポリマーを溶かした溶液をグラビアロール等を用いフィルター素材に塗布・転写する方法、などが挙げられるが、本発明のフィルター素材へのポリマーのコーティング方法は上記例示に限定されるものではない。この中でもポリマーを溶かした溶液にフィルター素材を含浸させる方法、ポリマーを溶かした溶液をグラビアロール等を用いフィルター素材に塗布・転写する方法は、連続生産性に優れ、コストも低いことより好ましい方法であ

る。

【0033】

上記の目的で、医療材料にコーティングを行う場合、ポリマーを溶解する溶剤としては医療材料素材を著しく溶解させないものであれば特に限定なく種々の溶剤を用いることができ、水及び無機塩を含む水溶液、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、ベンゼン、シクロヘキサンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシドなどの硫黄含有溶剤、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類及び上記の複数の溶剤の可溶な範囲での混合物などが挙げられるが、本発明のポリマーを溶解する溶剤は上記例示に限定されるものではない。

【0034】

コーティングの際のポリマーの溶液濃度は0.001重量%以上10重量%未満が好ましい。溶液濃度が0.001重量%未満であると材料表面にコーティングされるポリマーが少ないため、血小板非粘着性等の十分な生体適合性を得ることが困難となり好ましくない。一方、溶液濃度が10重量%以上の場合、溶液粘度が高くなり取り扱い性が低下するばかりでなく、医療材料の表面性状を大きく変化させる可能性があり、更には、経済的でないため好ましく用いられない。上記の観点より、更に好ましい溶液濃度は0.005重量%以上7重量%未満、最も好ましくは0.01重量%以上5重量%未満である。材料当りのコーティング量は、0.001重量%以上10重量%未満の重量変化であることが好ましい。更に好ましくは、0.005重量%以上7重量%未満、最も好ましくは0.01重量%以上5重量%未満である。

【0035】

また、コーティング後の乾燥としては、機械的な圧縮、重力、あるいは空気や窒素などの気体の吹き付けなどで余剰の溶液を除去した後、乾燥気体中または減圧下で常温または加温下で処理するなどの方法を用いることができる。

【0036】

以下に本発明の実施例を記載するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【実施例 1】

(ポリマーの合成)

コーティングにより白血球選択除去フィルターを製造する場合に用いるポリマーの合成方法の 1 例を示す。エタノール (277 ml) を還流装置を設置した反応容器に入れ、73℃で 1 時間窒素でバブリング・溶液の攪拌を行った後に窒素雰囲気を維持したまま、重合性モノマーを 120 分かけて系中に滴下し、並行して開始剤溶液を 300 分かけて系中に滴下し、開始剤溶液滴下完了後 2 時間さらに重合を行った。重合性モノマーとしてはアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマーに該当するメトキシジエチレングリコールメタクリレート (以下 MDG と略す) を 4.8 g (30.0 mmol)、及び疎水性基を有する重合性モノマーに該当するメチルメタクリレート (以下 MMA と略す) を 4.3 g (50.0 mmol)、及び水酸基を有する重合性モノマーに該当する 2-ヒドロキシイソブチルメタクリレート (以下 HBMA と略す) を 2.7 g (20.0 mmol) を含む液体である。つまり各重合性モノマーの仕込み量は、MDG が 30 mol %、MMA が 50 mol %、HBMA が 20 mol % である。開始剤溶液は、アゾビスジメチルバレロニトリル (以下 V-65 と略す) を 0.034 g 含むエタノール溶液である。重合溶液を純水に滴下しポリマーを析出させ回収し、析出したポリマーを細断したものを再度純水に投入して 1 時間攪拌することでポリマーの洗浄を行った。次に洗浄を完了したポリマーを 60℃で真空乾燥させて目的のポリマーを得た。得られたポリマーの組成分析を NMR 測定の積分値から算出したところ、ほぼ仕込み比どおりであることを確認した。また、GPC 測定による重量平均分子量は 6.8×10^5 であった。

【0037】

(フィルター材の作成方法)

白血球選択除去フィルター材の作成方法を次に示す。得られたポリマー 1 g をエタノールと純水の混合溶媒 100 ml (エタノール：水 = 70：30) に溶解させ、その溶液に、ポリエチレンテレフタレート製不織布を浸漬させ、余分な液

を除去した後に室温で16時間乾燥させて目的のフィルター材を得た。フィルター材の平均繊維径 $2.7\mu\text{m}$ 、目付 $90\text{g}/\text{m}^2$ 、厚み 0.42mm であった。

【0038】

(溶出物試験)

次に溶出物試験方法を記述する。容量 200mL の容器に作成したフィルター材 15g 、充填液として生理食塩液を充填した状態でガンマ線滅菌（照射線量 25kGy ）を実施した。その後実際に医療用具を保管する場合に考えられる温度範囲での溶出物を確認するために、 25°C で24時間保存した後 4°C で24時間保存した。保存後の充填液の外観を観察したところ無色透明であり、滅菌前と比較して変化を認めなかった。

【0039】

(血液性能試験)

次に白血球除去率および血小板回収率を評価する試験方法を記述する。作成したフィルター材を直径 6.8mm の円形に切断し、入口と出口を有する容量 1mL のカラムに7枚を積層した。充填液として生理食塩液を充填した状態でガンマ線滅菌（照射線量 25kGy ）を実施し、性能評価用カラムを作成した。抗凝固剤としてACD-Aを添加したヒト新鮮血液（白血球数： $4,500\sim 8,400/\text{L}$ 、血小板数： $150,000\sim 440,000/\mu\text{L}$ 、血液：ACD-A＝ $8:1$ ） 3mL をシリンジポンプを用いて $0.5\text{mL}/\text{分}$ の一定流速でカラム入口より流し、処理後の血液を回収した。カラム通過前後の血液中の白血球濃度及び血小板の濃度を自動血球数測定装置（東亜医用電子株式会社 Sy sme x

SF-3000）にて測定し、白血球の除去率及び血小板の回収率を下式により求めた。

$$\text{白血球除去率}(\%) = (1 - \text{出口側血液の白血球濃度} / \text{入口側血液の白血球濃度}) \times 100$$

$$\text{血小板回収率}(\%) = (\text{出口側血液の血小板濃度} / \text{入口側血液の血小板濃度}) \times 100$$

結果は、白血球除去率 97.5% 、血小板回収率 85.0% であり選択的な白血球除去が可能であった。

【0040】

【実施例 2】

各単量体の仕込み量をMDG 40.0mol%、MMA 50.0mol%、HBMA 10mol%とした以外は、実施例 1 と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定 of 積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認した。また、GPC測定による重量平均分子量は 8.7×10^5 であった。

得られたポリマーを用いて実施例 1 と同様の方法によりフィルター材を作成した。フィルター材の平均繊維径 $2.7 \mu\text{m}$ 、目付 90 g/m^2 、厚み 0.42 mm であった。

作成したフィルター材を用いて実施例 1 と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌、保存後の充填液の外観は無色透明であり、滅菌前と比較して変化を認めなかった。また、白血球除去率 97.0% 、血小板回収率 85.0% であり選択的な白血球除去が可能であった。

【0041】

【実施例 3】

各単量体の仕込み量をMDG 20.0mol%、HBMA 20mol%とした以外は、実施例 1 と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定 of 積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認した。また、GPC測定による重量平均分子量は 9.2×10^5 であった。得られたポリマーを用いて実施例 1 と同様の方法によりフィルター材を作成した。フィルター材の平均繊維径 $2.7 \mu\text{m}$ 、目付 90 g/m^2 、厚み 0.42 mm であった。

作成したフィルター材を用いて実施例 1 と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌、保存後の充填液の外観は無色透明であり、滅菌前と比較して変化を認めなかった。また、白血球除去率 91.7% 、血小板回収率 69.0% であり選択的な白血球除去が可能であった。

【0042】

【実施例 4】

疎水性基を有する重合性モノマーとして n -ブチルメタクリレート（以下BMAと略す）、水酸基を有する重合性モノマーとして2-ヒドロキシイソプロピルメタクリレート（以下HPMAと略す）を使用し、各モノマーの仕込み量をMDG 20 mol %、BMA 50 mol %、HPMA 30 mol %とした以外は実施例1と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定の結果から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認した。また、GPC測定による重量平均分子量は 1.1×10^5 であった。

得られたポリマーを用いて実施例1と同様の方法によりフィルター材を作成した。フィルター材の平均繊維径 $2.7 \mu\text{m}$ 、目付 90 g/m^2 、厚み 0.42 mm であった。

作成したフィルター材を用いて実施例1と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌、保存後の充填液の外観は無色透明であり、滅菌前と比較して変化を認めなかった。また、白血球除去率93.8%、血小板回収率83.7%であり選択的な白血球除去が可能であった。

【0043】

【比較例1】

各単量体の仕込み量をMDG 90.0 mol %、MMA 10.0 mol %とした以外は、実施例1と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定の結果から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認した。また、GPC測定による重量平均分子量は 3.5×10^5 であった。得られたポリマーを用いて実施例1と同様の方法によりフィルター材を作成した。フィルター材の平均繊維径 $2.7 \mu\text{m}$ 、目付 90 g/m^2 、厚み 0.42 mm であった。

作成したフィルター材を用いて実施例1と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌、保存後の充填液の外観は白濁しており、滅菌、保存によるポリマーの溶出が認められた。血液性能は、白血球除去率97.0%、血小板回収率78.0%であり選択的な白血球除去が可能であった。

【0044】

【比較例2】

各単量体の仕込み量をMMA 5.0 mol %、HBMA 95.0 mol %とした以外は、実施例1と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定 of 積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認した。また、GPC測定による重量平均分子量は 1.5×10^5 であった。

得られたポリマーを用いて実施例1と同様の方法によりフィルター材を作成した。フィルター材の平均繊維径 $2.7 \mu\text{m}$ 、目付 90 g/m^2 、厚み 0.42 mm であった。

作成したフィルター材を用いて実施例1と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌、保存後の充填液の外観は白濁しており、滅菌、保存によるポリマーの溶出が認められた。血液性能は、白血球除去率88.3%、血小板回収率51.9%であり、血小板回収率がやや低値を示した。

【0045】

【比較例3】

各単量体の仕込み量をMDG 40.0 mol %、MMA 25.0 mol %、HBMA 35.0 mol %とした以外は、実施例1と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定 of 積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認した。また、GPC測定による重量平均分子量は 4.2×10^5 であった。

得られたポリマーを用いて実施例1と同様の方法によりフィルター材を作成した。フィルターの平均繊維径 $2.7 \mu\text{m}$ 、目付 90 g/m^2 、厚み 0.42 mm であった。

作成したフィルター材を用いて実施例1と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌、保存後の充填液の外観は白濁しており、滅菌、保存によるポリマーの溶出が認められた。血液性能は、白血球除去率85.8%、血小板回収率72.7%であった。

【0046】

【比較例4】

単量体の仕込み量をアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニ

ットに該当するメトキシエチレングリコールメタクリレート（以下MEGMと略す）100.0mol%とした以外は、実施例1と同様の方法でポリマーを合成した。GPC測定による重量平均分子量は 9.1×10^4 であった。

得られたポリマーを用いて実施例1と同様の方法によりフィルター材を作成した。フィルター材の平均繊維径 $2.7 \mu\text{m}$ 、目付 90 g/m^2 、厚み 0.42 mm であった。

作成したフィルター材を用いて実施例1と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌、保存後の充填液の外観は白濁しており、滅菌、保存によるポリマーの溶出が認められた。また、血液性能は、白血球除去率98.3%、血小板回収率19.1%であり、血小板回収率が低値であった。

【0047】

【比較例5】

ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマーとしてメトキシノナエチレングリコールメタクリレート（以下MNGを略す）を使用し、各モノマーの仕込み量をMNG65.0mol%、MMA35.0mol%とした以外は、実施例1と同様の方法でポリマーを合成した。得られたポリマーの組成分析をNMR測定の積分値から算出したところほぼ仕込み比どおりであることを確認した。また、GPC測定による重量平均分子量は 2.2×10^5 であった。

得られたポリマーを用いて実施例1と同様の方法によりフィルター材を作成した。フィルター材の平均繊維径 $2.7 \mu\text{m}$ 、目付 90 g/m^2 、厚み 0.42 mm であった。

作成したフィルター材を用いて実施例1と同様な方法で溶出物試験及び血液性能試験を実施した。滅菌保存後の充填液の外観は白濁しており、滅菌、保存によるポリマーの溶出が認められた。また、白血球除去率99.5%、血小板回収率52.0%であり、血小板回収率が低値を示した。

【0048】

以上の結果を表1にまとめた。

【表1】

項目	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5
ポリアクリレンオキシド 鎖を有する重合性単量体 含量 (モル%)	30	40	20	20	90	0	40	100	65
疎水性基を有する 重合性単量体含量 (モル%)...A	50	50	60	50	10	5	25	0	35
水酸基を有する 重合性単量体含量 (モル%)...B	20	10	20	30	0	95	35	0	0
B/A	0.40	0.20	0.33	0.60	0	19.0	1.4	—	0
溶出物試験における 充填液の外観	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	白濁	白濁	白濁	白濁	白濁
血液性能試験における 白血球除去率 (%)	97.5	97.0	91.7	93.8	97.0	88.3	85.8	97.0	99.5
血小板回収率 (%)	85.0	85.0	69.0	83.7	78.0	51.9	72.7	78.0	52.0

【0049】

表1から明らかなように、ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニットと疎水性基を有する重合性モノマー由来のユニットと水酸基を有する重合性モノマー由来のユニットを構成成分とするポリマーであって、該ポリマー中の3種類の重合性モノマー由来のユニットが特定組成範囲にあるポリマーを用いたフィルター材は、溶出物が少なく、選択的な白血球除去が可能であったのに対し、その条件を満たさないポリマーを用いたフィルター材は、溶出物試験、血液性能試験いずれかが満足できない結果であった。

【0050】

【発明の効果】

本発明の生体適合性ポリマーは、溶出物が極めて少なく、且つ血小板の粘着をできるだけ抑制し白血球を選択的に除去することができる白血球選択除去フィルター用として有用である。即ち、血液製剤用白血球選択除去フィルター、或いは、体外循環用白血球選択除去器に本発明の生体適合性ポリマーを用いた場合、溶出物が少なく血小板回収率が高く、且つ白血球除去率が高いという顕著な効果を奏することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 溶出性が極めて低く、生体適合性が優れた新規なポリマー、特に、各種血液中の血小板吸着をできるだけ抑制し、かつ白血球を選択的に除去する白血球除去フィルターに有用なポリマーを提供すること。また、該ポリマーから、生体適合性に優れ、血小板の粘着性が低い白血球選択除去フィルターを提供すること

。

【解決手段】 ポリアルキレンオキシド鎖を有する重合性モノマー由来のユニット 8 モル%以上 45 モル%以下、疎水性基を有する重合性モノマー由来のユニット 30 モル%以上 90 モル%以下、及び水酸基を有する重合性モノマー由来のユニット 2 モル%以上 50 モル%以下からポリマーを構成することにより、溶出性が低く生体適合性に優れたポリマーが得られた。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-176332
受付番号	50200879584
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0093
作成日	平成14年 6月21日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年 6月17日

次頁無

特願 2002-176332

出願人履歴情報

識別番号

[000116806]

1. 変更年月日 1990年 8月31日
[変更理由] 新規登録
住所 東京都千代田区内幸町1丁目1番1号
氏名 旭メデイカル株式会社
2. 変更年月日 1998年 6月11日
[変更理由] 住所変更
住所 東京都千代田区神田美土代町9番地1
氏名 旭メデイカル株式会社